

Warszawa, 5.11.2016 r.

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego, dr n. med. **Doroty Makarewicz**, zatrudnionej w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN; Zakład Neurochemii; Pracownia Farmakoneurochemii, w związku z postępowaniem habilitacyjnym

Tytuł osiągnięcia naukowego: Nowe perspektywy wykorzystania neuroprotektynowego potencjału ligandów receptorów glutaminianergicznych do leczenia i zapobiegania skutkom niedotlenienia mózgu u noworodków szczura.

Ocena została przeprowadzona zgodnie z następującymi aktami prawnymi:

- Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, z późniejszymi zmianami.
- Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 11 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

W ocenie kierowałem się zapisem w art. 16 ustawy stwierdzającym, że do postępowania habilitacyjnego może zostać dopuszczona osoba, która posiada stopień doktora oraz osiągnięcia naukowe lub artystyczne, uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, stanowiące znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej lub artystycznej oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową lub artystyczną. W obszarze nauk medycznych rozporządzenie określa jako osiągnięcie naukowe autorstwo lub współautorstwo publikacji naukowych umieszczonych w czasopiśmie znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). Oczywiście, nie tylko sam fakt publikacji ale również jej zawartość stanowiąca istotny wkład do rozwoju dyscypliny naukowej, ma podstawowe znaczenie dla oceny.

W przypadku dr n. med. Doroty Makarewicz osiągnięciem naukowym jest cykl 5 publikacji. Patrząc z formalnego punktu widzenia należy stwierdzić, że wszystkie publikacje zostały

opublikowane w czasopiśmie umieszczonych na liście JCR, ze współczynnikami oddziaływania (IF), od 1,568 do 3,159 i w związku z tym spełniają pierwsze kryterium osiągnięcia naukowego. Prace powstały od 2006 roku do 2015 roku.

Pierwsza praca (*Resuscitation* 2006, 68: 119-26.) dotyczyła analizy wpływu neuroprotektynnego związku (ABHxD-I), agonisty grupy I, II i III rec. metabotropowych dla kwasu glutaminowego, w dwóch modelach niedokrwienia mózgu: krótkotrwałe zamknięcie tętnic szyjnych u myszokoczek oraz trwałe zamknięcie lewej tętnicy szyjnej u 7 dniowych noworodków szczurzych, które dodatkowo poddano godzinnej hipoksji. Okazało się, że w obu przypadkach ABHxD-I w istotny i statystycznie znamienny sposób działał neuroprotektynie, wskazując na ważną rolę rec. metabotropowych dla kwasu glutaminowego w efektach neurodegeneracyjnych niedokrwienia mózgu.

Druga praca (*Neurochem Int.* 2006, 48: 485-90), dotyczyła zbadania neuroprotektynnego potencjału dwóch antagonistów rec. mGluR1 and mGluR5 (EMQMCM oraz MTEP). Podobnie jak w przypadku ABHxD-I, potencjał neuroprotektynny był badany zarówno w modelu asfiksji okołoporodowej, jak i w modelu globalnej ischemii mózgu u dorosłych myszokoczek. W obu modelach efekt neuroprotektynny zaobserwowano w przypadku podania antagonisty receptorów mGluR1 – EMQMCM. Natomiast, w przypadku MPEP efekt neuroprotektynny występował tylko w modelu odwracalnej ischemii przodomózgowia indukowanej obustronnym zaciśnięciem tętnic szyjnych u dorosłych myszokoczek.

Trzecia praca (*Folia Neuropathol* 2015; 53 (4): 301-308), dotyczyła z kolei sprawdzenia działania protektynnego innych modulatorów receptorów mGluR5, należących do grupy I: fenobam, selektywny, negatywny, allosteryczny antagonist mGluR5, oraz ADX47273, pozytywny modulator rec. mGluR5, w modelu hipoksji-ischemii u 7 dniowych szczurów. Między innymi badano liczbę neuronów apoptycznych. Obie substancje zastosowane wcześniej nie miały jednak wpływu na stopień uszkodzenia mózgu, chociaż zmniejszały liczbę neuronów apoptycznych (fenobam). W większej dawce fenobam nasilał stopień uszkodzenia mózgu.

Czwarta praca (*Acta Neurobiol Exp* 2014, 74: 396–404, dr Makarewicz nie jest pierwszym autorem, ale jest autorem do korespondencji), została wykonana na kulturach komórek nerwowych (komórki ziarniste mózdzku). Badano czy prekondukcjonowanie

niekompetytywnymi antagonistami rec. NMDA dla kwasu glutaminowego, MK-801 i memantyną w hodowlach komórek ziarnistych mózdzku, będzie miało działanie neuroprotecyjne po poddaniu ich deprywacji tlenowo-glukozowej (OGD). Wykazano, że preinkubacja komórek ziarnistych mózdzku z antagonistami receptora NMDA zarówno 24 jak i 48 godz. przed OGD działało neuroprotecyjnie w tym modelu. Ponadto, w hodowlach testowanych 24 i 48 godz. po prekondycjonowaniu następowało zmniejszenie wywołanego podaniem glutaminianu pobierania ^{45}Ca przez neurony, oraz częściowe obniżenie wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, co sugeruje mechanizm efektu neuroprotecyjnego.

Piąta praca (*Folia Neuropathol* 2014; 52 (3): 270-284), miała na celu sprawdzenie czy podanie zwierzętom antagonistów receptorów NMDA indukuje długotrwałą tolerancję mózgu na ischemię. Zastosowano model hipoksji-ischemii indukowanej u 7-dniowych osesków szczura, u których po 14 dniach badano ubytek masy półkuli ischemicznej mózgu. Uzyskane wyniki były porównane z ubytkiem liczby neuronów piramidowych w sektorze CA1 hipokampa u dorosłych myszokoczków poddanych odwracalnej globalnej ischemii przedomózgowia. Wyniki pokazują że u myszokoczków ochronę neuronów piramidalnych hipokampa obserwowano wyłącznie w przypadku podania MK-801, a nie memantyny i tylko na 24 godz. przed ischemią. Natomiast pojedyncze podanie antagonistów receptora NMDA - memantyny lub MK-801 u niedojrzałych szczurów indukowało długotrwałą neuroprotekcję, wyrażającą się zmniejszeniem wywołanego przez niedotlenienie i niedokrwienie ubytku masy ischemicznej półkuli mózgu. Podanie ebselenu – wymiatacza wolnych rodników, znosiło efekt neuroprotecyjny wywołany przez memantynę, ale nie miało wpływu na działanie neuroprotecyjne MK-801. Ponadto, podanie zarówno memantyny jak i MK-801 zmniejszyło w równym stopniu, w sposób znamieny statystycznie, do połowy, liczbę apoptoz w mózgach noworodków szczurzych poddanych niedotlenieniu okołoporodowemu, ale zwiększało liczbę apoptoz konstytutywnych w mózgach szczurów kontrolnych.

W podsumowaniu części „*potencjal terapeutyczny wybranych ligandów receptorów grupy I mGluR w szczurzym modelu asfiksji okołoporodowej*”, najbardziej interesujący jest wniosek o potencjale neuroprotecyjnym grupy I rec. mGluR dla kwasu glutaminowego. Natomiast w podsumowaniu części „*Tolerancja na hipoksję-ischemię indukowaną przez antagonistów receptorów NMDA w modelach doświadczalnych in vitro i in vivo*”, stwierdzenie, że po raz pierwszy wykazano na szczurzym modelu asfiksji okołoporodowej, że antagonistą receptorów

NMDA memantyna indukuje opóźnioną, długotrwałą i znoszoną przez podanie wymiatacza wolnych rodników tolerancję na hipoksję-ischemię. Ten ostatni wniosek może mieć wymiar praktyczny, np. rola memantyny w protekcji udarów mózgu. Takie stwierdzenie wymaga jednak dalszych badań, w tym klinicznych. np. porównujących częstotliwość udarów niedokrwiennych mózgu u pacjentów chorych na ch. Alzheimerera leczonych tym lekiem, z odpowiednio dobraną grupą kontrolną.

Badania przeprowadzone przez dr Makarewicz należy zaliczyć do bardzo szeroko reprezentowanego w ostatnich latach w neuronauce nurtu poszukiwania efektów neuroprotekcyjnych selektywnych ligandów rec. dla kwasu glutaminowego, najważniejszego czynnika związanego z efektami neurodegeneracyjnymi mózgu w przebiegu udarów, urazów czy chorób otępiennych mózgu (hasło: glutamate and neurotoxicity wykazało ponad 3,5 tysiąca publikacji w PubMed). I chociaż nie doszło do przełomu w tym zakresie, to recenzowane prace wnoszą nowe i ważne elementy do poznania roli modulacji aktywności układu glutaminianergicznego w czynności fizjologicznej i patologicznej mózgu oraz stanowią oryginalne osiągnięcie naukowe. Nie mam także wątpliwości, że będą stanowiły istotny teoretyczny wkład w przygotowania przyszłych badań klinicznych w tym zakresie. Zestaw 5 publikacji jest spójny tematycznie i metodologicznie i tym samym nie budzi wątpliwości jako podstawa osiągnięcia naukowego.

Ocena aktywności naukowej

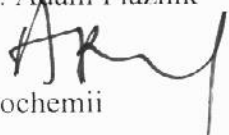
W tym zakresie najbardziej wiarygodne są, jak się powszechnie przyjmuje, dane naukometryczne (choć jak wiadomo nie są one pozbawione wielu istotnych wad). Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania = 31,853. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 139, bez autocytowań 126. Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 8. Sumaryczny IF publikacji składających się na osiągnięcie naukowe = IF 9,895, MNiSW: 100 ptk. Należy określić te parametry jako wystarczające do stwierdzenia istotnego zaangażowania habilitantki w pracę naukową. Należy także podkreślić, że te parametry bądź dorównują bądź nawet przekraczają wewnętrzne kryteria stosowane przez Uniwersytety Medyczne oraz Instytuty naukowe w postępowaniu habilitacyjnym.

W pozostałych publikacjach dr Doroty Makarewicz, które nie weszły w skład osiągnięcia naukowego (10 prac oryginalnych opublikowanych w anglojęzycznych czasopismach indeksowanych w bazie ISI Web of Science), w 2 jest pierwszym autorem, natomiast w 5 występuje jako drugi współautor. Treść tych prac wskazuje na jej nieustające zainteresowanie i skoncentrowanie pracy naukowej nad różnymi aspektami patofizjologicznymi i farmakologicznymi odgrywającymi istotną rolę w procesach neurodegeneracji, związanej głównie z niedokrwieniem – niedotlenieniem mózgu, w modelach przedklinicznych. Stosuje do tego nowoczesną i adekwatną metodologię badawczą, od zaawansowanych technik operacyjnych, przez metody biochemiczne do immunohistochemicznych. Można śmiało powiedzieć, że dr Makarewicz jest jedną z wybitniejszych badaczy procesów neurodegeneracji wywołanej niedokrwieniem nie tylko w Polsce ale także na arenie międzynarodowej.

Chociaż pozostałe osiągnięcia dr Makarewicz nie należą do kategorii podstawowych składowych ocenianych w procesie recenzji osiągnięcia naukowego, to niewątpliwie zasługują one na wymienienie. Należy do nich praca przy realizacji 10 grantów naukowych MNiSW, KBN i innych, spośród których w 2 była kierownikiem. Była także nagradzana przez dyrektora IMDiK za osiągnięcia naukowe, otrzymywała granty podrózne na imprezy naukowe od krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych, sześciokrotnie wygłaszała referaty na międzynarodowych zjazdach naukowych.

W podsumowaniu chciałbym podkreślić, że zarówno osiągnięcie naukowe, pozostała działalność naukowa, parametry naukometryczne oraz inne działalności związane z uprawianiem i upowszechnianiem nauki w pełni uprawniają, w moim przekonaniu, do końcowego wniosku o dopuszczeniu dr n. med. Doroty Makarewicz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr med. Adam Płaźnik



Zakład Neurochemii

Instytut Psychiatrii i Neurologii

02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9